

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Frisium 10, tabletten 10 mg
Frisium 20, tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Frisium 10 bevat als werkzaam bestanddeel 10 mg clobazam per tablet
Frisium 20 bevat als werkzaam bestanddeel 20 mg clobazam per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Pathologische angst en spanningstoestanden.
Benzodiazepinen dienen slechts gebruikt te worden als de aandoening ernstig is, invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.
- Als adjuvant-therapie bij epileptische aanvallen, wanneer de patiënt met andere anti-epileptica alleen niet voldoende kan worden gestabiliseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling dient gestart te worden met een zo laag mogelijke dosis. In verband met de lange halfwaardetijd is het mogelijk dat cumulatie optreedt bij dagelijks gebruik van Frisium. Tevens dient men erop bedacht te zijn dat, na stopzetten van het gebruik van Frisium, het effect van de stof nog enige dagen merkbaar kan zijn.

Bij pathologische angst en spanningstoestanden:

Volwassenen

De gebruikelijke dosering is 20-30 mg per dag, verdeeld over 2-3 doseringen; een totale dagdosis tot 20 mg kan als één enkele gift worden toegediend, bij voorkeur in de avonduren. De maximale dosering voor psychiatrische patiënten is 60 mg/dag. Deze dosering dient niet te worden overschreden.

Bij een vermindering van de symptomen, kan de dosering verminderd worden.

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelingsperiode van maximaal 4 weken en regelmatig daarna om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. In het algemeen dient de totale behandelingsduur niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen. In bepaalde situaties kan een verlenging van de behandeling noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt door een specialist. Lange onafgebroken behandelingsperiodes (langer dan 8-12 weken) worden sterk afgeraden omdat dit kan leiden tot afhankelijkheid.

Een langdurige behandeling met clobazam dient niet abrupt te worden gestaakt, maar de dosis dient geleidelijk verminderd te worden onder medische begeleiding om onthoudingsverschijnselen te voorkomen (zie ook rubriek 4.4).

Bij epilepsie in combinatie met één of meer anti-epileptica:

Dagelijkse dosering (b.v. 20 mg/dag), alsmede intermitterende therapie met Frisium zijn mogelijk. Bij onvoldoende effect dient de behandeling heroverwogen te worden.

De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelingsperiode van maximaal 4 weken en regelmatig daarna om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen. Een tijdelijk stopzetten van de behandeling kan nuttig zijn, als de effectiviteit in de loop der tijd vermindert. De behandeling kan vervolgens met een lage dosis opnieuw gestart worden.

Bij beëindiging van de behandeling, ook wanneer de respons op de behandeling onvoldoende was, dient de behandeling niet abrupt te worden afgebroken, maar dient ze uitsluitend te worden beëindigd, ter voorkoming van een verhoogd risico van toevallen en onthoudingsverschijnselen zoals onrust, angst en slapeloosheid.

Volwassenen

De aanvangsdosering dient laag te zijn (5-15 mg/dag). Deze dosering kan, indien nodig, langzaam worden verhoogd. De maximale dosering van 80 mg/dag dient niet te worden overschreden. Een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij ouderen en vereist een lage aanvangsdosis met geleidelijk dosisverhoging onder toezicht (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Kinderen vanaf 6 jaar en ouder

De aanbevolen aanvangsdosering is 5 mg per dag. Een onderhoudsdosering van 0,3 mg tot 1,0 mg/kg lichaamsgewicht per dag is gewoonlijk voldoende. Hogere gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij kinderen en vereist een geleidelijke dosisverhoging onder toezicht. Benzodiazepinen moeten niet worden gegeven aan kinderen zonder een zorgvuldige beoordeling van de noodzaak voor het gebruik ervan (zie rubriek 4.4).

Frisium tabletten is niet geschikt voor een veilige en nauwkeurige dosering bij jonge kinderen. Daarom kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de dosering bij kinderen jonger dan 6 jaar.

De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelingsperiode van maximaal 4 weken en regelmatig daarna om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen. Tijdelijk stopzetten van de behandeling kan zinvol zijn, als de effectiviteit in de loop der tijd vermindert. De behandeling kan vervolgens met een lage dosis opnieuw gestart worden. De beëindiging van de behandeling, ook wanneer de respons op de behandeling onvoldoende was, wordt aanbevolen geleidelijk af te bouwen, aangezien het risico op onthoudingsverschijnselen en rebound-effecten hoger is na abrupt staken.

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Een verhoogde reactie en gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij ouderen en bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie. Een lage aanvangsdosis moet gebruikt worden, met geleidelijk dosisverhoging onder toezicht.

Wijze van toediening

Clobazam kan worden ingenomen met of zonder voedsel. De tabletten kunnen in hun geheel worden toegediend. De tabletten kunnen worden gemalen en gemengd in appelmoes (zie rubriek 5.2).

De 10 mg tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften van 5 mg.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Slaapapneu syndroom.

- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan enige vermindering van de hypnotische effectiviteit optreden.

Afhankelijkheid

Chronisch gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid. Daarom dient de behandeling als anxiolyticum te worden beperkt tot ten hoogste enkele maanden. Het gevaar van afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en duur van de behandeling toenemen. Echter, dit risico is zelfs aanwezig bij dagelijks gebruik van clobazam gedurende enkele weken bij therapeutische doseringen en niet alleen bij mogelijk misbruik met bijzonder hoge doses. Het gevaar is groter voor patiënten met een verleden van alcohol- of drugsmisbruik.

Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, zal een plotselinge beëindigen van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid.

In ernstige gevallen doen zich de volgende symptomen voor: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen. Onthoudingsverschijnselen kunnen ook optreden wanneer men abrupt van een benzodiazepine met een lange halfwaarde tijd (zoals Frisium) overstapt op een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd.

Rebound angst, een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die leiden tot de behandeling met een benzodiazepine in verhevigde vorm terugkomen, kan optreden bij het staken van de behandeling. Het syndroom kan gepaard gaan met stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/ reboundsymptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling en na langdurig gebruik van hoge doses, is het aan te bevelen de dosering zo mogelijk uitsluitend te beëindigen, afhankelijk van de toegepaste dosering, in de loop van enkele weken.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), afhankelijk van de indicatie, maar bij de behandeling van angst dient niet langer te zijn dan 8-12 weken inclusief het proces van geleidelijk verminderen. Overschrijding van deze periode dient alleen plaats te vinden na revaluatie van de situatie.

Het kan belangrijk zijn om de patiënt in het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen op welke progressieve wijze de dosis verminderd zal worden.

Het is ook belangrijk om te waarschuwen tegen het overschakelen op een benzodiazepine met een korte werkingsduur, vanwege het risico van onthoudingsverschijnselen.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag. Deze stoornis treedt meestal enkele uren na de inname op. Om het risico hierop te verminderen, dienen patiënten ervoor te zorgen dat zij gedurende 7-8 uur onafgebroken kunnen doorslapen.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn beschreven bij gebruik van benzodiazepinen. In deze gevallen dient de behandeling te worden

gestaakt. Deze bijwerkingen treden vaker op bij kinderen en ouderen.

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Frisium en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Frisium, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn.

Indien besloten wordt om Frisium, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2). Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Alcohol

Patiënten wordt aanbevolen zich te onthouden van het drinken van alcohol tijdens de behandeling met clobazam (verhoogd risico op sedatie en andere bijwerkingen) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van cannabidiol

Gelijktijdig gebruik van clobazam met geneesmiddelen en niet-medische producten die cannabidiol bevatten, kan resulteren in een verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam, wat kan leiden tot een verhoogde incidentie van somnolentie en sedatie. Aanpassing van de dosering van clobazam kan noodzakelijk zijn. Niet-medische producten die cannabidiol bevatten, mogen niet worden gebruikt in combinatie met clobazam omdat ze onbekende hoeveelheden cannabidiol bevatten en van wisselende kwaliteit zijn (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Zelfmoordgedachten/zelfmoordpoging/zelfmoord en depressie

Sommige epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogde incidentie van zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld worden met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder clobazam. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld.

Specifieke patiëntengroepen

Oudere patiënten

- Na langdurig gebruik van benzodiazepinen, vooral bij oudere patiënten, kan in zeer zeldzame gevallen bewustzijnsvermindering optreden, soms gepaard gaande met ademhalingsstoornissen; deze effecten kunnen een aanzienlijke periode aanhouden.
- Als gevolg van de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen als slaperigheid, duizeligheid, spierzwakte is er bij ouderen een verhoogd risico op vallen, dat kan leiden tot ernstig letsel. Een verlaging van de dosering wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met respiratoire insufficiëntie

- Bij patiënten met chronische of acute respiratoire insufficiëntie dient respiratoire functie te worden gecontroleerd en wordt aanbevolen een lagere dosis te geven vanwege het risico van respiratoire depressie.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

- Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie aangezien ze het optreden van encephalopathie kunnen versnellen. (Zie rubriek 4.2.). Bij langdurig gebruik dient de nier- en leverfunctie regelmatig te worden gecontroleerd.

Patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese

- Benzodiazepinen dienen met de grootste voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese.

Algemeen

- Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychosen.
- Benzodiazepinen mogen niet toegepast worden als monotherapie voor de behandeling van depressie of angst gepaard gaande met depressie (suicide kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt). Bij ernstig depressieve patiënten met latente depressie of suïcidale neigingen, dienen de gebruikelijke voorzorgen te worden genomen.
- Indien Frisium langdurig gegeven wordt als adjuvant therapie bij therapieresistente epileptische aanvallen, dient in het geval dat wordt overwogen de therapie te staken, dit langzaam te gebeuren. Er moet rekening worden gehouden met mogelijke onttrekkingsaanvallen en andere onthoudingsverschijnselen als boven beschreven. Tolerantie voor het anti-epileptische effect van Frisium is waargenomen; verhoging van de dosering of intermitterend doseren kan soms van nut zijn. Verhoging van de dosering kan de incidentie van bijwerkingen verhogen.
- Dit geneesmiddel bevat lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiering van de sedatieve werking kan voorkomen in combinatie met alcohol en psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en anesthetica. Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer Frisium gebruikt met alcohol. Gelijktijdig gebruik van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen (zie rubriek 5.2) en daardoor leiden tot verhoogde Frisium effecten (zie rubriek 4.4). Bij narcotische analgetica kan ook een potentiering van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Frisium met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De werking van clobazam, die voor metabolisering afhankelijk is van bepaalde leverenzymen, kan worden versterkt door farmaca die deze enzymen remmen, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva.

Stiripentol verhoogt de plasmaspiegels van clobazam en de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam, door remming van CYP3A en CYP2C19. Controle van bloedspiegels wordt aanbevolen vóór initiatie van stiripentol en vervolgens wanneer nieuwe steady-state concentratie is bereikt, na ongeveer 2 weken.

Sterke en matige CYP2C19-remmers kunnen leiden tot verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam, de actieve metaboliet van clobazam. Aanpassing van de dosering van clobazam kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening met sterke (bijvoorbeeld fluconazol, fluvoxamine, ticlopidine) of matige (bijvoorbeeld omeprazol) CYP2C19-remmers.

Wanneer cannabidiol en clobazam gelijktijdig worden toegediend, treden bidirectionele farmacokinetische interacties op. Uit een studie met gezonde vrijwilligers is gebleken dat verhoogde (3- tot 4-voudige) niveaus van N-desmethyloclobazam (een actieve metaboliet van clobazam) kunnen optreden in combinatie met cannabidiol, waarschijnlijk gemedieerd door CYP2C19-remming. Verhoogde systemische niveaus van deze werkzame stoffen kunnen leiden tot verbeterde farmacologische effecten en tot een toename van bijwerkingen. Gelijktijdig gebruik van cannabidiol en clobazam verhoogt de incidentie van somnolentie en sedatie. Een dosisverlaging van clobazam moet worden overwogen als somnolentie of sedatie worden ondervonden bij gelijktijdige toediening van clobazam met cannabidiol.

Clobazam is een zwakke CYP2D6-remmer. Aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (bijvoorbeeld dextromethorfan, pimozide, paroxetine, nebivolol) kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met dextromethorfan leidde tot een verhoging van 90% van de AUC en van 59% in de Cmax waarden voor dextromethorfan.

Indien Frisium wordt gebruikt voor epilepsie, dient de dosering onder nauwkeurig medische begeleiding (o.a. bloedspiegel bepalingen en EEG) te worden vastgesteld, aangezien interactie met de andere toegepaste anti-epileptica mogelijk is.

Gelijktijdig gebruik van Frisium met valproaat kan de bloedspiegels van valproaat doen toenemen. Fenytoïne spiegels kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met Frisium. Verder kan fenytoïne de omzetting van clobazam in de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam doen toenemen. Deze toename heeft waarschijnlijk geen klinische consequenties wat betreft de clobazam activiteit.

Indien mogelijk dienen bloedspiegels van valproaat of fenytoïne regelmatig te worden bepaald.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van clobazam bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens die zijn verzameld uit cohortonderzoeken heeft echter geen bewijs aangetoond van het optreden van grote malformaties na blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel bij bepaalde case-controlle-onderzoeken

gevallen werden gemeld van gespleten lip en gehemelte.

Frisium wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Clobazam passeert de placenta. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen te worden geïnformeerd over de risico's en de voordelen van het gebruik van clobazam tijdens de zwangerschap.

Als een vrouw van plan is om zwanger te worden of zwanger wordt, moet haar worden geadviseerd contact op te nemen met haar arts over het al dan niet staken van de behandeling. Als de behandeling met clobazam dient te worden voortgezet, moet clobazam in de laagst werkzame dosis worden gebruikt.

Gevallen van verminderde foetale beweging en variabiliteit in de foetale hartslag zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Als clobazam in de late fase van zwangerschap of tijdens de bevalling wordt toegediend, kan dit leiden tot tekenen van sedatie, hypothermie, hypotonie, ademhalingsdepressie (inclusief ademnood en apneu) en voedingsproblemen bij pasgeborenen (tekenen en symptomen van het zogenaamde "floppy infant syndroom").

Daarnaast kunnen kinderen van moeders die tijdens de latere fasen van de zwangerschap gedurende een langere periode benzodiazepinen gebruikten een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen, en kunnen zij risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen tijdens de postnatale periode. Het wordt aanbevolen om de pasgeborene op gepaste wijze te monitoren tijdens de postnatale periode.

Borstvoeding

Clobazam en metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Frisium mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over een mogelijk effect van clobazam op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Frisium kan kleine tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Afhankelijk van de dosering en de individuele gevoeligheid kunnen de alertheid en reactiesnelheid worden verlaagd. Als bijwerking kunnen o.a. sedatie, amnesie, verminderde waakzaamheid en spierverslapping voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Somnolentie en vermoeidheid zijn bijwerkingen die zeer vaak voorkomen. Bij langdurige behandeling of bij een hoge dosering kan verminderde eetlust, opwekking van de eetlust, diplopie, nystagmus of gewichtstoename optreden. Bij kinderen en bij ouderen komen prikkelbaarheid, agressie, rusteloosheid, agitatie, abnormaal gedrag, wanen, nachtmerries, woede, hallucinaties, psychotische stoornis, zelfmoordgedachten en gedragsstoornissen vaker voor dan bij volwassenen. Daarnaast zijn enkele ernstige bijwerkingen gerapporteerd: Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrose, respiratoir falen, amnesie en risico op val.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en volgen hieronder ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Verminderde eetlust*.

Soms: Gewichtstoename**.

Niet bekend: Gestimuleerde eetlust*.

*Dergelijke reacties treden vooral op bij hoge doseringen of langdurige behandeling en zijn reversibel.

**Vooral bij hoge doseringen of langdurige behandeling.

Psychische stoornissen

Vaak: Prikkelbaarheid*, agressie*, rusteloosheid*, depressie, geneesmiddelentolerantie, agitatie*.

Soms: Abnormaal gedrag*, emotionele armoede, verwarde toestand, angst, waan*, nachtmerrie*, libidoverlies.

Niet bekend: Afhankelijkheid, woede*, hallucinatie*, psychotische stoornis*, slaap van slechte kwaliteit, zelfmoordgedachte*, trage response op stimuli.

*Deze paradoxale reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Somnolentie.

Vaak: Sedatie, duizeligheid, stoornis van aandacht, langzame spraak/dysartrie/spraakstoornis, hoofdpijn, tremor, ataxie.

Soms: Geheugen vermindering, amnesie, anterograde amnesie.

Niet bekend: Cognitieve aandoening, veranderd bewustzijn, loopstoornis.

Oogaandoeningen

Soms: Diplopie*.

Niet bekend: Nystagmus*.

*Dergelijke reacties treden vooral op bij hoge doseringen of langdurige behandeling en zijn reversibel.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: Onderdrukte ademhaling*, respiratoir falen*.

*Vooral bij hoge doseringen. Met name bij patiënten met preëxistente ademhalingsfunctiestoornissen (b.v. bij patiënten met bronchiaal astma) of patiënten met hersenletsel kan respiratoir falen optreden of verergeren.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Droge mond, nausea, constipatie.

Niet bekend: Braken, dysfagie, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Rash.

Niet bekend: Urticaria.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: Spierspasmen, spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Vermoeidheid.

Niet bekend: Hypothermie.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: Val.

Gebruik van benzodiazepinen als anxiolytica wordt geassocieerd met de volgende bijwerkingen:

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doseringen en de kans neemt toe bij hogere doseringen. Anterograde amnesie kan samengaan met onaangepast gedrag.

Depressie

Bij daarvoor gevoelige personen kan een onopgemerkte depressie manifest worden.

Paradoxe reacties (zie onder 'psychische stoornissen')

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs bij therapeutische doseringen) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid. Staken van de behandeling kan dan tot onthoudingsverschijnselen/reboundssymptomen aanleiding geven (zie rubriek 4.4). Misbruik is gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zoals bij andere benzodiazepinen vormt een overdosis Frisium over het algemeen geen levensbedreiging, tenzij het middel ook wordt gebruikt in combinatie met andere middelen die het centrale zenuwstelsel dempen (waaronder alcohol). Bij de behandeling van een overdosis moet men bedenken dat meerdere middelen kunnen zijn ingenomen.

Laten braken of maagspoeling kort na ingestie is zinvol, tenzij men zeker weet dat niet meer dan tienmaal de dagdosis is ingenomen, waarna actieve kool in combinatie met een laxans kan worden gegeven. Wanneer bekend is dat een zeer grote hoeveelheid is ingenomen kan dit ook na lange tijd nog effect hebben. Geforceerde diurese of hemodialyse is van weinig nut. De behandeling bij het optreden van coma is hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals asfyxie door het achteruitzakken van de tong of aspiratie van de maaginhoud dienen te worden voorkomen. Intraveneuze vloeistofoediening is nuttig om uitdroging te vermijden.

Vooraf bij combinatie met andere sedativa is ondersteuning van vitale functies, vooral van de ademhaling, van belang.

Een overdosering van benzodiazepinen manifesteert zich doorgaans door een demping in verschillende gradaties van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, verwardheid en lethargie. Ernstige overdosering kan leiden tot symptomen van ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Clobazam, het werkzame bestanddeel van Frisium, is een 1,5 benzodiazepine, dat wordt gekenmerkt door zowel een anxiolytische werking als een anticonvulsieve werking.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na orale toediening wordt clobazam snel en uitgebreid in de darm geabsorbeerd. De maximale bloedspiegels worden bereikt 0,5-4 uur na innemen, onafhankelijk van de toegediende dosis. De toediening van clobazam tabletten met voedsel of gemalen in appelmoes vertraagt de absorptiesnelheid met ongeveer 1 uur, maar heeft geen invloed op de totale mate van absorptie. Clobazam kan onafhankelijk van de maaltijd op elk moment van de dag worden ingenomen.

De evenwichtstoestand (steady state) van de serumconcentratie van onveranderd clobazam, bij dagelijkse dosering van 2 x 10 mg clobazam wordt bereikt binnen één week. Na 28 dagen bereikt de belangrijkste metaboliet een steady state serumspiegel, die ongeveer acht keer zo hoog ligt als die van onveranderd clobazam. Deze gegevens zijn verkregen bij monotherapie.

Na een enkele dosis van 20 mg clobazam werd een duidelijke interindividuele variabiliteit in maximale plasmaconcentraties (222 tot 709 ng/ml) waargenomen na 0,25 tot 4 uur.

Distributie

Clobazam is lipofiel en distribueert snel door het hele lichaam.

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse bedroeg het schijnbare distributievolume bij steady-state ongeveer 102 l en is deze binnen het gehele therapeutische bereik onafhankelijk van de concentratie. Ongeveer 80-90% van clobazam is gebonden aan plasma-eiwit.

Clobazam accumuleert ongeveer 2-3voudig tot steady-state, terwijl de actieve metaboliet N-

desmethylclobazam ongeveer 20-voudig accumuleert na tweemaal daagse toediening van clobazam. Steady-state concentraties worden binnen ongeveer 2 weken bereikt.

Biotransformatie

Clobazam wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. Clobazam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door hepatische demethylering tot N-desmethylclobazam (N-CLB), gemedieerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C19. N-CLB is een actieve metaboliet en de belangrijkste circulerende metaboliet die wordt gevonden in menselijk plasma.

N-CLB wordt verder gemetaboliseerd in de lever tot 4-hydroxy-N-desmethylclobazam, voornamelijk via CYP2C19.

Slechte CYP2C19-metaboliseerders vertonen een vijfvoudig hogere plasmaconcentratie van N-CLB in vergelijking met normale metaboliseerders.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van het onveranderde clobazam is na orale toediening ongeveer 18-30 uur.

De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet, het N-desmethylclobazam is ongeveer 50 uur.

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse werden de plasma-eliminatie halfwaardetijden van clobazam en N-CLB geschat op respectievelijk 36 uur en 79 uur. Clobazam wordt voornamelijk door levermetabolisme met daaropvolgende renale eliminatie geklaard. In een massabalans onderzoek werd ongeveer 80% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine en ongeveer 11% in de feces. Minder dan 1% van onveranderd clobazam en minder dan 10% van onveranderd N-CLB worden uitgescheiden via de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Clobazam verhoogde de embryo-foetale mortaliteit en incidentie van foetale skeletvariaties in ratten. Bij konijnen werden verlaagde foetale lichaamsgewichten, verhoogde incidenties van foetale malformaties en mortaliteit waargenomen. Bij de laagste effectieve dosis voor ontwikkelingstoxiciteit in ratten en konijnen waren de plasmablootstellingen aan clobazam en desmethylclobazam lager dan die bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis van 80 mg/dag.

Orale toediening van clobazam aan ratten gedurende de zwangerschap en lactatieperiode resulteerde in veranderingen in gedrag (locomotorische activiteit) en verminderde overleving van de nakomelingen. De laagste effectieve dosis voor pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten was gerelateerd aan clobazam en desmethylclobazam plasmablootstellingen die lager waren dan bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis van 80 mg/dag.

Bij een fertiliteitsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen effecten op fertiliteit gezien. De hoogste dosis was gerelateerd aan clobazam en desmethylclobazam plasmablootstellingen die lager waren dan bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis van 80 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maïszetmeel, talk (E553b), colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn tot nu toe geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 tabletten à 10 mg in blisterverpakking

30 tabletten à 20 mg in blisterverpakking

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 Kopenhagen S

Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Frisium 10 is in het register ingeschreven onder RVG 09600

Frisium 20 is in het register ingeschreven onder RVG 09601

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 februari 1982

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 9 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 30 oktober 2024